dOL Dor on line

ISSN 2446-6670

Edição de Outubro de 2015
Ano 16 - Número 183

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 2, n. 9 (Outubro/Novembro 2015) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 183

Chamada da Edição

Prezados leitores, em nossa edição 183 temos contribuição “internacional”, vinda da Universidade de Nottingham, Inglaterra: o Prof. Gareth Hathway nos traz texto sobre a dor em crianças. Além do texto original em inglês, oferecemos uma adaptação em língua portuguesa elaborada por Renata Cristina Mendes Ferreira, doutoranda da UFMG e, também, por Andreza Urba de Quadros, doutoranda e membro do corpo editorial do DOL que está desenvolvendo suas atividades junto ao laboratório do Prof. Gareth. Além disso, trazemos também em nossa seção de Divulgação Científica alertas tratando da Sociedade Brasileira de Médicos Intervencionistas em Dor, do uso da aspirina e cafeína e enxaquecas, o colesterol alto e a enxaqueca, a influência do exercício na artrite reumatoide e a relação entre a sobrevida do câncer gastrointestinal e o uso da aspirina. Temos também em nossa seção de Ciência e Tecnologia alertas tratando de circuitos espinhais da alodinia mecânica, sobre como o exercício pode prevenir a dor neuropática, como a lidocaína causa analgesia, a origem do bem estar do exercício físico e a influencias de canais HCN na dor neuropática. Boa Leitura!

EDITORIAL

Dor em crianças

Dr. Gareth Hathway *

Tradução de Renata Cristina Mendes Ferreira e Andreza Urba de Quadros ****

Observação para os leitores: *este texto foi originalmente escrito em inglês, pelo Dr. Gareth Hathway e traduzido pela equipe do DOL. Embora com adaptações à língua portuguesa (como parte do processo), a tradução foi feita da maneira mais fidedigna possível ao texto original, o que pode gerar em nossos leitores assíduos alguma estranheza em relação ao estilo e tamanho do texto. Pedimos sua compreensão e desde já podemos dizer que valerá a leitura!*

Aqui você encontrará o texto original, em língua inglesa, escrito pelo Dr. Gareth Hathway.

A dor em recém-nascidos e crianças é diferente do que é observado em adultos. Um dos muitos desafios associados ao diagnóstico e tratamento da dor no início da vida é que recém-nascidos não se comunicam verbalmente e, portanto, são incapazes de comunicar a sua dor de forma eficaz aos seus cuidadores. Além disso, nesse período são observados limiares mecânico e térmico reduzidos e, muitas vezes, reações comportamentais inadequadas à dor. Essas diferentes reações comportamentais são resultado tanto do aumento da excitabilidade, como da redução da inibição neuronal no corno dorsal da medula espinal, causadas pela imaturidade do sistema nervoso na criança. Essa imaturidade pode ser caracterizada por diferentes expressões dos principais neurotransmissores e neuromoduladores nos circuitos espinais da dor, bem como pela diminuição da entrada inibitória de centros do tronco cerebral para estes circuitos; e ainda, por uma relação imatura entre as células neuronais e não neuronais que respondem à dor. A forma pela qual processamos a dor quando adultos é moldada por nossas experiências no início da vida, e a dor causada no início da vida pode alterar significativamente o processamento somatossensorial na idade adulta. Diante disso, nosso editorial deste mês busca esclarecer as diferenças e mecanismos relacionados ao diferente processamento da dor durante a infância.

As respostas neonatais ao ambiente são diferentes dos adultos, e isto é particularmente verdadeiro quando se trata do processamento e interpretação de informações somatossensoriais. Crianças reagem a estímulos dolorosos de uma maneira exagerada. A magnitude de um impulso para

que seja interpretado como doloroso é significativamente menor do que ocorre em adultos; e a reação comportamental a estes estímulos, é maior, descoordenada e, muitas vezes, inadequada (Fitzgerald, 2005). A dor é uma informação processada por uma complexa rede de células neuronais e não neuronais dentro dos sistemas nervosos central e periférico, e que reagem a estímulos externos e internos, alertando o sistema somatossensorial sobre danos teciduais reais ou potenciais. Este sistema neuronal, normalmente bem desenvolvido em adultos, ainda não está completamente formado na criança, deixando-o vulnerável à adaptações resultantes de lesão, fármacos ou doenças (Fitzgerald, 2005).

Sistema Nervoso Periférico

Antes de discutir a respeito do desenvolvimento das vias de transmissão da dor no sistema nervoso periférico em crianças, é importante relembrar a anatomia da condução da dor. Os estímulos do ambiente ao nosso redor são reconhecidos por neurônios sensoriais primários, especializados em detectar tanto estímulos inócuos como nocivos. Os neurônios aferentes primários, cujas terminações nervosas estão próximas à pele, têm seu corpo celular no gânglio da raiz dorsal (GRD), onde encontram-se diversos corpos celulares neuronais e células de suporte em uma cadeia paravertebral (paralela à coluna vertebral). A partir daí, o neurônio aferente primário segue para o corno dorsal da medula espinal (CD), onde faz conexão com neurônios de segunda ordem e, a partir daí, ascende à estruturas supra espinais onde a informação dolorosa é processada. Existem basicamente 2 tipos de fibras sensoriais primárias: A e C. Fibras A podem ser sub-divididas em Aα, Aβ ou Aδ. As fibras Aβ são de grande diâmetro, densamente mielinizadas e responsáveis pela transmissão de informações táteis não-

nocivas ao CD. Já as fibras Aδ têm um diâmetro menor e são mais finas do que as fibras Aβ, o que se observa na diminuição da velocidade de condução do potencial de ação. Estas fibras transmitem tanto informações inócuas como nocivas, podendo, portanto, ser classificadas como nociceptores. Fibras C são células de alto limiar de ativação e velocidade de condução lenta, de pequeno diâmetro, uma vez que são amielínicas. São os verdadeiros nociceptores, células especializadas em detectar estímulos nocivos, embora alguns autores as responsabilizem também por sensações não-nociceptivas como a coceira. Podem ainda ser sub-divididas em peptidérgicas e não-peptidérgicas, com base na expressão de neurotransmissores como a substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP).

Em ratos, os terminais das fibras C se inserem no CD pouco antes do nascimento, e se organizam em um padrão preciso e somatotópico nas lâminas I e II. Os terminais não-peptidérgicos podem ser identificados ainda antes do nascimento, e sua densidade aumenta ao longo dos primeiros 10 dias pós-natais, enquanto que as fibras peptidérgicas surgem no CD apenas mais tarde (Braz et al., 2005). Apesar de imaturas, as fibras C são funcionais ao nascimento, liberando inclusive neurotransmissores, embora as implicações funcionais de sua ativação sejam diferentes durante esse período. A liberação de neurotransmissores e a consequente capacidade desses neurônios em evocar alterações na excitabilidade no CD, são fracos, e não amadurecem até o final da segunda semana pós-natal. Isto contrasta com a capacidade das fibras A de evocarem robustos potenciais de ação no CD quando estimuladas pré-natalmente (Fitzgerald e Jennings, 1999; Baccei et al., 2003). Embora funcionalmente maduro, o padrão das terminações das fibras Aβ no CD é muito diferente no período pós-natal precoce. No adulto essas fibras terminam na lâmina V, enquanto que no início da vida (durante as três primeiras

semanas pós-natais) eles compartilham a inserção na medula com as fibras C, no CD superficial (lâminas I-II) (Fitzgerald et al., 1994). Essa localização superficial tem particular relevância no início do vida, pois fibras de baixo limiar de ativação (Aβ) são capazes de acessar fibras C e traduzir um estímulo não nocivo como nocivo. A extensão e o significado desse mecanismo, no entanto, é ainda foco de debate (Woodbury e Koerber, 2003), ainda que saibamos que a estimulação de fibras Aβ em animais com 3 dias de vida aumenta c-fos (um indicativo de atividade neuronal) nas lâminas I e II, o que não acontece em animais com 21 dias (Jennings e Fitzgerald, 1996). É possível que esta atividade de fibras Aβ em laminas superficiais no início da vida possa sensibilizar neurônios do CD a uma estimulação subsequente (Jennings e Fitzgerald, 1998).

Corno Dorsal da Medula Espinal

Quanto comparados a indivíduos maduros, tanto animais como humanos jovens apresentam comportamentos reflexos mais intensos. Mais do que diferenças na inervação periférica no início da vida, existem também diferenças nas propriedades intrínsecas do CD nesse período, em relação à vida adulta. A principal característica desta fase é a falta de neurotransmissão inibitória, resultando no aumento da excitabilidade neuronal e em alterações sutis na expressão de receptores para neurotransmissores excitatórios (Fitzgerald, 2005).

GABA e glicina são os principais neurotransmissores inibitórios no CD, liberados a partir de inter-neurônios e de projeções que descem do tronco cerebral (Kato et al., 2006). Nas lâminas superficiais, a maior expressão no número de neurônios GABAérgicos ocorre nas duas primeiras semanas pós-natais (Dougherty et al., 2009; Ma et al., 1992; Schaffner

et al., 1993). Neurônios glicinérgicos são um subconjunto de neurônios GABAérgicos (Todd e Sullivan, 1990), com os dois neurotransmissores armazenados e liberados a partir das mesmas vesículas sinápticas (Jonas et al., 1998). Embora mini-IPSCs (inhibitory post synaptic current – correntes pós sinápticas inibitórias) glicinérgicas estejam ausentes no CD até a segunda semana pós-natal, podem haver respostas robustas à glicina administrada exogenamente, indicando que, embora receptores funcionais possam estar presentes, neurônios glicinérgicos estão ausentes até este ponto de desenvolvimento (Baccei e Fitzgerald, 2004). A partir do 8o dia pós natal, tanto correntes gabaérgicas como glicinérgicas podem ser detectadas na lâmina I-II, mas a partir do 21o dia, passam a existir receptores glicinérgicos puros na lâmina I e potenciais GABAérgicos também na lâmina II (Baccei e Fitzgerald, 2004; Koch et al., 2012).

Esta reorganização da sinalização inibitória no CD leva a um aumento líquido da excitabilidade neuronal, e pode ser visualizada em algumas características comportamentais da infância, como a apresentação de reflexos descoordenados e prolongados, que podem continuar mesmo depois de cessado o estímulo (Ekholm, 1967; Fitzgerald et al., 1988); a redução dos limiares de ativação neuronal perante estímulos mecânicos e térmicos (Fitzgerald, 2005), além do aumento no campo receptivo(Holmberg e Schouenborg 1996a, b).

Controle descendente da excitabilidade da medula espinal

Núcleos do tronco cerebral de ratos se diferenciam entre o 11o e 16o dia de vida intra-uterina, e tornam-se identificáveis a partir do 18o dia (Altman e Bayer, 1984). Os axônios provenientes destas estruturas projetam-se para a medula espinhal bem antes do nascimento (Cabana e Martin,

1984; Leong, 1983; Fitzgerald, 1987), embora o exato momento em que ele estabelecem contato sináptico com as células alvo no CD seja atualmente desconhecido.

Por algum tempo pensou-se que estruturas supra espinais desempenhavam muito pouco ou nenhum papel no controle da excitabilidade da medula no início da vida (Fitzgerald e Koltzenburg, 1986; van Praag e Frenk, 1991). Neurônios do funículo dorsolateral (FDL), o trato espinal pelo qual passam axônios descendentes inibitórios a partir do tronco cerebral, não são capazes de inibir a excitabilidade do CD - resultante da estimulação de fibras C - antes do 14o dia de vida (Fitzgerald e Koltzenburg, 1986), mas ao fim da 3a semana pós-natal, respostas semelhantes aos adultos podem ser observadas. Pelo FDL passam axônios que provêm dos núcleos da medula rostroventromedial (MRV), à qual chegam densas projeções da substância cinzenta periaquedutal (PAG). Semelhante ao efeito da estimulação do FDL no início da vida, a estimulação eléctrica da PAG é incapaz de inibir os disparos das células no corno dorsal em resposta à ativação das fibras Aδ e C no período pós-natal precoce (antes do 21o dia de vida) (van Praag e Frenk, 1991). Fibras descendentes que se projetam da MRV são conhecidas por controlar eficazmente e bi-direcionalmente a excitabilidade da medula espinal (Zhuo e Gebhart 1997, 2002). Nosso grupo de pesquisa (Dr. Gareth Hathway) mostrou que o estímulo elétrico da MRV antes do 21o dia de vida é incapaz de inibir a excitabilidade reflexa da medula, pelo contrário, aumenta a intensidade dos reflexos e reduz o limiar mecânico dos animais (Hathway et al., 2009a), reforçando a hipótese de que há, de fato, uma falha na via descendente inibitória. Por conseguinte, a MRV contribui para o aumento da excitabilidade neuronal em circuitos de dor no CD no período neonatal e desempenha um papel importante nas respostas subsequentes à estimulação nociva na vida adulta.

O amadurecimento dos sistemas de controle descendente da dor é dependente da ação dos peptídeos opioides endógenos, durante um período crítico: na 4a semana pós-natal (Hathway et al., 2012). Intervenções farmacológicas que influenciam os sistemas opioidérgicos no SNC antes desta época de desenvolvimento, podem afetar significativamente o perfil de maturação dos sistemas de controle descendente da dor (Hathway et al., 2012). A relevância destes sites para o processamento da dor em adultos é considerável, tanto em termos de funcionamento normal como patológico. No entanto, nosso grupo mostrou recentemente que embora o controle inibitório da MRV sobre a excitabilidade no CD não seja observado no início da vida, as características dos neurônios da MRV são as mesmas, tanto em animais jovens como adultos (Devonshire et al., 2015). A maneira pela qual a dor é processada e como ela afeta a atividade destes neurônios, no entanto, é bastante diferente entre diferentes momentos do desenvolvimento, sugerindo que a integração deste sistema dependente da idade.

Dor de longo prazo no início da vida

Este artigo tem, até agora, discutido a nocicepção aguda no início da vida. No entanto, todas os mecanismos citados têm influência direta no processamento da dor crônica. A partir de agora, discorreremos resumidamente o que se sabe sobre o efeito de lesões teciduais no início da vida, sobre o desenvolvimento de dor crônica e sobre o processamento da informação nociva ao longo da vida.

Em unidades de terapia intensiva neonatal, em países desenvolvidos, existem procedimentos padrão de suporte perinatal contínuo a crianças nascidas prematuramente, mesmo com apenas 24 semanas. Esta política é justificada

com o aumento da taxa de sobrevida desses recém-nascidos (Dani et al., 2009). A prematuridade, em si, pode ter efeitos sobre o desenvolvimento cognitivo e comportamental (Bhutta et al., 2002; Marlow et al., 2005), mas além disso, as crianças submetidas a estes cuidados intensivos, acabam expostas a uma série de procedimentos dolorosos, como cirurgias, coletas de sangue, acesso venoso, e outros, que geralmente se prolongam por meses. Embora salvem a vida do bebê, estes procedimentos criam um ambiente sensorial adverso, especialmente durante uma fase em que o sistema nervoso neonatal está em desenvolvimento. Há evidências crescentes de que este contexto pode resultar, a longo prazo, em alterações no processamento sensorial durante a vida adulta (Johnson et al., 2009).

As crescentes evidências de que a exposição à dor na primeira infância leva à mudanças a longo prazo na sensibilidade à dor na vida adulta (Fitzgerald e Walker, 2009), levaram os pesquisadores à hipótese de que a experiência de terapia intensiva neonatal altera o desenvolvimento das vias de transmissão da dor. É plausível que pelo tempo que um bebê prematuro permanece sob cuidados intensivos, sua experiência altere o processamento de eventos nocivos.

Efeitos a longo prazo da dor inflamatória no início da vida

A dor associada à inflamação, seja como um resultado da administração de um agente flogogênico, como a carragenina, ou como o resultado de um trauma físico, como uma lesão cirúrgica, é provavelmente o tipo de dor clinicamente mais relevante no início da vida. A incisão plantar da pata traseira é um modelo bem estabelecido de dor pós-operatória, amplamente utilizado tanto em ratos

adultos como neonatos (Brennan, 2005; Brennan et al., 1996; Brennan et al., 2005; Walker et al., 2009; Beggs et al., 2002). Este modelo apresenta a vantagem de ser aplicado de forma consistente e de uma maneira altamente reprodutível, afetando a mesma área da pata traseira, independentemente da idade, e, por conseguinte, o tamanho, do animal. Neste modelo, é realizada uma incisão cirúrgica através da pele e fáscia plantar da pata traseira, juntamente com a elevação e incisão longitudinal do músculo plantar seguido de sutura, gerando hiperalgesia mecânica (Walker et al., 2009; Ririe et al., 2003). A duração desta hiperalgesia no recém-nascido é mais curta do que a observada no adulto, com a resolução da dor em 48-72 horas, enquanto que o adulto permanece com comportamento nociceptivo para além de 7 dias (Walker et al., 2009). As razões para esta duração mais curta não são conhecidas, mas podem refletir aspectos dos processos de desenvolvimento que estão ocorrendo no SNC neonatal. Esta resposta hiperalgésica aguda à lesão, em recém-nascidos, não é específica para a ferida cirúrgica na pele. Respostas neonatais à formalina, um potente estímulo doloroso, são mais intensas e duram mais tempo em neonatos do que em adultos (Guy e Abbott, 1992; Teng e Abbott, 1998), com ratos jovens exibindo comportamentos de dor menos organizados e específicos do que os animais mais velhos. Isso, provavelmente, reflete a imaturidade do desenvolvimento das vias espinais de processamento da dor. A formalina, em adultos, provoca uma resposta comportamental bifásica, com a primeira fase sendo relativamente curta, refletindo a sensibilização periférica, e a segunda fase, mais longa, refletindo alterações no controle da excitabilidade da medula espinal e estruturas supra espinais, fase esta ausente em ratos recém-nascidos (Guy e Abbott, 1992; Hathway et al., 2009a). O óleo de mostarda, um potente ativador de fibras C por meio dos receptores TRPA1 (Bandell et al., 2004), produz tanto hiperalgesia primária quanto secundária em recém-nascidos e adultos

(Walker et al., 2007). Entretanto, em recém-nascidos, as respostas ao óleo de mostarda são menores quando comparados com ratos adultos (Walker et al., 2007; Jiang e Gebhart, 1998), refletindo uma imaturidade nas propriedades e conectividade sináptica das fibras C no interior do CD (Jennings e Fitzgerald, 1998).

Lesões neonatais causadas por diferentes estímulos têm sido experimental e clinicamente associadas a alterações na resposta à lesões futuras, e à transformação da informação sensorial a longo prazo. Uma inflamação grave, causada pela administração do adjuvante completo de Freund (CFA), no período neonatal, têm sido associada com o aumento das respostas a estímulos inflamatórios (formalina e capsaicina) na vida adulta (Hohmann et al., 2005; Ruda et al., 2000). A dor inflamatória neonatal causada pela carragenina também é capaz de alterar o processamento sensorial na vida adulta. Ren et al., 2004 demonstraram que a administração unilateral de carragenina na pata traseira entre o 3o e o 14o dias pós natais causa hipoalgesia em resposta a estímulos mecânicos e térmicos. No entanto, quando re-inflamado, com o mesmo estimulante na mesma pata, os animais exibiram um aumento da resposta de hiperalgesia quando comparados com os animais que tinham sido inicialmente desafiados com solução salina no período neonatal. Estes dados indicam um impacto segmentar da inflamação neonatal afetando o desenvolvimento de circuitos nociceptivos espinais. Além disso, Walker et al., 2009 têm mostrado que existe um período crítico no desenvolvimento da resposta hiperalgésica após lesão neonatal. Utilizando o modelo de incisão plantar da pata traseira, s autores demonstraram que a lesão em ratos entre o 3o e o 6o dias de vida foi suficiente para aumentar a resposta à uma nova lesão, duas semanas depois. Estes períodos críticos já foram observados também diante de estímulos inflamatórios e de outros procedimentos cirúrgicos (Ruda et al., 2000; Wang et

al., 2004; Sternberg et al., 2005). Além disso, Walker et al., 2009b, por meio de um bloqueio do nervo ciático a longo prazo, demonstraram que a atividade do neurônio aferente primário é necessária para esses efeitos. A presença destes períodos críticos sugere que a lesão no início da vida, desencadeia formas específicas de plasticidade sináptica que são reguladas durante o desenvolvimento. A eficácia do bloqueio aferente primário em prevenir essas alterações plásticas indica que a atividade anormal ou alterada do neurônio primário inicia esses processos. Os mecanismos relacionados podem ser a inervação alterada do tecido alvo pela fibra aferente primária (Moss et al., 2005); ou ainda alterações na expressão de genes específicos que alteram as propriedades biofísicas da membrana aferente primária, como por exemplo, a inserção de um número aumentado de receptores TRPV1 (Ji et al., 2002). Além disso, deve-se lembrar que esses períodos críticos acontecem ao mesmo tempo em que processos normais e significativos de desenvolvimento estão ocorrendo no CD. Como um exemplo das consequências a longo prazo de uma lesão neonatal, Ririe e colaboradores (Ririe et al., 2008) demonstraram que a incisão na pata traseira provoca uma alteração significativa no potencial de repouso da membrana dos neurônios sensoriais de grande diâmetro, que persiste para além do tempo do qual a sensibilidade comportamental é exibida. Esta mudança no potencial de repouso da membrana faz com que esses neurônios sejam mais excitáveis e, portanto, potencialmente mais capazes de contribuir para as alterações no CD. Mais recentemente, foi demonstrado por Beggs et al. (Beggs et al., 2012) que a lesão no início da vida "prepara" as células não neuronais, nomeadas micróglia. Elas são células chave do SNC, conhecidas por estarem envolvidas na gênese da dor crônica (Beggs e Salter, 2010; Tsuda et al., 2005; Ji e Suter, 2007). Previamente, mostramos que as respostas microgliais à dor diferem com a idade (Moss et al., 2007; Hathway et al., 2009b) e Beggs e colaboradores

demonstraram que a incisão na pele neonatal aumenta a distribuição espacial da micróglia e altera a sua morfologia. Além disso, a inibição da micróglia com minociclina impede a sensibilização da via. Portanto, as alterações a longo prazo das vias de transmissão e processamento da dor no CD estão sujeitos à modificação por células não neuronais, e estas interações têm a capacidade de alterar o funcionamento sensorial durante toda a vida do animal. Além disso, o aumento da atividade do nociceptor é capaz de conduzir estas alterações. Um ciclo de feedback é, portanto, estabelecido, por meio do aumento dos inputs nociceptivos ao CD, através de alterações induzidas por nociceptores em células não-neuronais, que por sua vez podem alterar as propriedades aferentes sensoriais e respostas celulares intrínsecas no CD à subsequente estimulação com um aumento da excitabilidade.

Mais recentemente temos mostrado que a lesão incisional na primeira semana pós-natal leva a uma alteração significativa e sustentada na maturação da MRV (Walker et al., 2015). A dor crônica no início da vida, leva a uma aceleração no surgimento do controle descendente inibitório. Estas mudanças significativas na maturação da MRV são dependentes dos inputs dos neurônios aferentes primários.

Dor neuropática no início da vida e suas consequências na nocicepção a longo prazo

Em adultos, a dor crônica neuropática é uma causa importante de incapacitação a longo prazo, muitas vezes difícil de diagnosticar e tratar, refratária a muitos analgésicos prescritos atualmente (Dworkin, 2002; Harden e Cohen, 2003). Em recém-nascidos e crianças, a dor neuropática é muito rara e é mais frequentemente diagnosticada em adolescentes (Chalkiadis, 2001). Como um exemplo,

complicações obstétricas durante o parto podem resultar em avulsão do plexo braquial. Esta lesão em adultos é extremamente dolorosa (Berman et al., 1998; Parry, 1984). Em recém-nascidos, no entanto, muito raramente resulta em dor (Anand e Birch, 2002). A ausência de dor neuropática em crianças não apresenta um desafio clínico, uma vez que é desejável, mas a compreensão das bases neurobiológicas para este fenômeno é de extrema importância para o estudo e tratamento deste tipo de dor crônica em adultos. O primeiro estudo abrangente da dor neuropática no período neonatal veio de Howard et al., (Howard et al., 2005) que demonstrou que nem a ligação do nervo espinal (SNL) nem a lesão por constrição crônica (CCI), ambos amplamente utilizados como modelos experimentais de dor neuropática, foram capazes de evocar hipersensibilidade comportamental em ratos jovens. A dor neuropática não é reconhecida até que os animais estejam com pelo menos 33 dias de idade, fase em que eles estão na adolescência. Embora muito relevante, pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos nesse fenômeno.

Desde o final da década de 90 é cada vez mais evidenciado que a dor crônica está parcialmente ligada a interações de neurônios com células não neuronais, como a glia. Experimentos feitos no laboratório da Professora Maria Fitzgerald, da University College London, na primeira década deste século, procurou explicar a ausência de dor neuropática em recém-nascidos através da investigação do envolvimento de células não-neuronais e imunes na medula espinal em amadurecimento. Moss et al., (Moss et al., 2007) demonstrou que agonistas do receptor para glutamato NMDA ou LPS, poderiam ativar a micróglia residentes na medula espinal de ratos de 10 dias de idade, mesmo sem causar lesão tecidual. Além disso, a injeção intratecal de cultura e micróglia ativada por ATP (pró-inflamatória) na medula espinal deste grupo de ratos não provocou alodinia

mecânica, classicamente observada em adultos. Assim, o estudo evidenciou diferenças substanciais na forma como os neurônios e a micróglia comunicam no corno dorsal neonatal. Um estudo adicional (Hathway et al., 2009b) procurou abordar qual(is) fator(es) foram necessários para a ativação da micróglia, no corno dorsal tanto adulto quanto neonatal. Este estudo encontrou que a estimulação elétrica das fibras aferentes primárias com intensidade suficiente para ativar as fibras C foi capaz de ativar a micróglia em adultos, na ausência de lesões nos neurônios sensoriais. O mesmo protocolo de estimulação foi aplicado a ratos com 10 dias de vida, mas falhou em evocar alterações no estado de ativação da micróglia. A ativação das fibras C em adultos foi acompanhada por aumentos de IL-6 e MCP-1 no CD após 3h, e MMP-3, CSF-1 e CD163 após 24 e 48 h da estimulação, enquanto que os níveis destas moléculas pró-inflamatórias não foram afetadas em recém-nascidos. Um outro estudo realizado por Costigan e colaboradores (Costigan et al., 2009) compararam padrões de expressão gênica no CD de ratos adultos e neonatos após SNI. Este estudo mostrou 148 genes diferencialmente regulados em ratos adultos, mas não em ratos jovens, conhecidos por estarem envolvidos na biologia microglial e de células T. Este artigo foi a primeira ilustração de um papel dos linfócitos T no processamento da dor e demonstrou claramente um aumento da infiltração de células hematopoiéticas no CD em adultos, mas mais uma vez não em recém-nascidos. Ambas as células, micróglia e T, são capazes de sintetizar e liberar interferon-γ na medula espinal de adulto, mas não no recém-nascido e este estudo mostrou que a alodinia mecânica pode somente ser produzida quando estas citocinas são expressas. Outros estudos mais recentes têm demonstrado que a micróglia no CD é primariamente capaz de sintetizar e liberar citocinas anti-inflamatórias na vida neonatal após lesão neuropática (McKelvey et al., 2015).

Estas interações entre as células neuronais e não neuronais não se restringem ao CD da medula espinal. Vega-Avelaira e colaboradores (Vega-Avelaira et al., 2009) mostraram que no GRD de ratos adultos, o modelo de SNI resultou em recrutamento de macrófagos em torno dos corpos celulares de neurônios das fibras do tipo A, mas não as fibras C. Isso não ocorreu em animais no período neonatal. No mesmo estudo, a análise mRNA a partir de GRD de ratos adultos e neonatais mostrou que 206 genes específicos estavam regulados em adultos e apenas 3 regulados especificamente em neonatos. Estes dados expandiram ainda mais a nossa compreensão da falta de dor neuropática em recém-nascidos e sugerem que ela acontece por uma interação entre os diferentes neurônios e células não neuronais.

Entretanto, apesar das evidências acima, distinções claras entre as respostas dos adultos e neonatos à lesão neuropática, não são tão simples como pode parecer. O trabalho de Vega-Avelaira (Vega-Avelaira et al., 2012) prorrogou o período de observação da lesão neuropática do momento pós-neonatal até a adolescência e o início da idade adulta (Howard et al., 2005). Este trabalho mostrou que a lesão do nervo por SNI, gerou uma resposta hipernociceptiva mecânica 2 vezes mais intensa nos animais operados com 21 dias de vida, em relação ao sham; quando observados animais de 28 dias, essa diferença caiu para 1,7. Os limiares térmicos, no entanto, permaneceram inalterados. Esta hiperalgesia reduzida é acompanhada por uma redução na ativação microglial e astrocitária entre 21 e 28 dias após a lesão. Estes dados sugerem, portanto, que a lesão neuropática neonatal é capaz de modular respostas neuroimunes primárias para que, quando a medula espinhal atingir um estado de maturidade, o fenótipo neuropático seja desmascarado.

Considerações Finais

A dor é um fenômeno complexo. Isto é especialmente verdade no contexto clínico do início da vida, onde as complexidades da resposta sensorial e afetiva à estimulação nociceptiva são reforçadas pelos desenvolvimento incompleto e alta plasticidade que ocorrem nos sistemas nervosos periférico e central. Este editorial procurou discutir os dados da literatura publicados a respeito dos processos normais de desenvolvimento que ocorrem nos centros de processamento da dor durante o início da vida. Embora muito mais pesquisas sejam necessárias antes de se compreender adequadamente o desenvolvimento neurológico normal no corno dorsal e no cérebro durante o período pós-natal, está se tornando cada vez mais claro que a dor no início da vida pode alterar o processamento sensorial por um tempo considerável na vida do indivíduo afetado. Além disso, estas alterações não são restritas ao tecido lesionado, mas se estendem globalmente em todo o corpo.

Referências Bibliográficas:

- Altman J, Bayer SA (1984) The development of the rat spinal cord. AdavAnatEmbryolCellBiol 85:1-164
- Anand P, Birch R (2002) Restoration of sensory function and lack of long-term chronic pain syndromes after brachial plexus injury in human neonates. Brain 125 (Pt 1):113-122
- Baccei ML, Bardoni R, Fitzgerald M (2003) Development of nociceptive synaptic inputs to the neonatal rat dorsal horn: glutamate release by capsaicin and menthol. JPhysiol 549 (Pt 1):231-242

- Baccei ML, Fitzgerald M (2004) Development of GABAergic and glycinergic transmission in the neonatal rat dorsal horn 5. J Neurosci 24 (20):4749-4757
- Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, Earley TJ, Patapoutian A (2004) Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. Neuron 41 (6):849-857
- Babaum AI, Fields HL (1984) Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. AnnuRevNeurosci 7:309-338
- Bee LA, Dickenson AH (2008) Descending facilitation from the brainstem determines behavioural and neuronal hypersensitivity following nerve injury and efficacy of pregabalin. Pain 140 (1):209-223
- Beggs S, Currie G, Salter MW, Fitzgerald M, Walker SM (2012) Priming of adult pain responses by neonatal pain experience: maintenance by central neuroimmune activity. Brain 135 (Pt 2):404-417. doi:awr288 [pii] 10.1093/brain/awr288
- Beggs S, Salter MW Microglia-neuronal signalling in neuropathic pain hypersensitivity 2.0. Curr Opin Neurobiol 20 (4):474-480. doi:S0959-4388(10)00125-X [pii] 10.1016/j.conb.2010.08.005
- Beggs S, Torsney C, Drew LJ, Fitzgerald M (2002) The postnatal reorganization of primary afferent input and dorsal horn cell receptive fields in the rat spinal cord is an activity-dependent process. Eur J Neurosci 16 (7):1249-1258. doi:2185 [pii]
- Berman JS, Birch R, Anand P (1998) Pain following human brachial plexus injury with spinal cord root avulsion and the effect of surgery. Pain 75 (2-3):199-207
- Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS (2002) Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: A meta-analysis. Journal of the American Medical Association 288 (6):728-737

- Braz JM, Nassar MA, Wood JN, Basbaum AI (2005) Parallel "pain" pathways arise from subpopulations of primary afferent nociceptor. Neuron 47 (6):787-793
- Brennan TJ (2005) Incisional sensitivity and pain measurements: dissecting mechanisms for postoperative pain. Anesthesiology 103 (1):3-4. doi:00000542-200507000-00003 [pii]
- Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF (1996) Characterization of a rat model of incisional pain. Pain 64 (3):493-501. doi:0304-3959(95)01441-1 [pii]
- Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM (2005) Mechanisms of incisional pain. Anesthesiol Clin North America 23 (1):1-20. doi:S0889-8537(04)00123-3 [pii] 10.1016/j.atc.2004.11.009
- Cabana T, Martin GF (1984) Developmental sequence in the origin of descending spinal pathways. Studies using retrograde transport techniques in the North American opossum (Didelphis virginiana). Brain Res 317 (2):247-263
- Chalkiadis GA (2001) Management of chronic pain in children. Med J Aust 175 (9):476-479
- Coggeshall RE, Jennings EA, Fitzgerald M (1996) Evidence that large myelinated primary afferent fibers make synaptic contacts in lamina II of neonatal rats. Brain ResDevBrain Res 92 (1):81-90
- Colburn RW, DeLeo JA, Rickman AJ, Yeager MP, Kwon P, Hickey WF (1997) Dissociation of microglial activation and neuropathic pain behaviors following peripheral nerve injury in the rat. J Neuroimmunol 79:163-175
- Costigan M, Moss A, Latremoliere A, Johnston C, Verma-Gandhu M, Herbert TA, Barrett L, Brenner GJ, Vardeh D, Woolf CJ, Fitzgerald M (2009) T-Cell Infiltration and Signaling in the Adult Dorsal Spinal Cord Is a Major Contributor to Neuropathic Pain-Like Hypersensitivity. J Neurosci 29 (46):14415-14422. doi:10.1523/jneurosci.4569-09.2009

- Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y (2005) BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. Nature 438:1017-1021
- Dani C, Poggi C, Romagnoli C, Bertini G (2009) Survival and major disability rate in infant born at 22-25 weeks of gestation. Journal of Perinatal Medicine 37 (6):599-608
- Daniele CA, MacDermott AB (2009) Low-threshold primary afferent drive onto GABAergic interneurons in the superficial dorsal horn of the mouse. J Neurosci 29 (3):686-695. doi:10.1523/JNEUROSCI.5120-08.2009
- Devonshire IM, Kwok CH, Suvik A, Haywood AR, Cooper AH, Hathway GJ (2015) A quantification of the relationship between neuronal responses in the rat rostral ventromedial medulla and noxious stimulation-evoked withdrawal reflexes. Eur J Neurosci 42 (1):1726-1737. doi:10.1111/ejn.12942
- Dougherty KJ, Sawchuk MA, Hochman S (2009) Phenotypic diversity and expression of GABAergic inhibitory interneurons during postnatal development in lumbar spinal cord of glutamic acid decarboxylase 67-green fluorescent protein mice. Neuroscience 163 (3):909-919. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.06.055
- Dworkin RH (2002) An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. Clin J Pain 18 (6):343-349
- Ekholm J (1967) Postnatal changes in cutaneous reflexes and in the discharge pattern of cutaneous and articular sense organs. A morphological and physiological study in the cat. Acta Physiol ScandSuppl 297:1-130.:1-130
- Fields HL, Basbaum AI (1978) Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. AnnuRevPhysiol 40:217-248
- Fields HL, Heinricher MM (1989) Brainstem modulation of nociceptor-driven withdrawal reflexes. AnnNYAcadSci 563:34-44

- Fitzgerald M (1987) Prenatal growth of fine-diameter primary afferents into the rat spinal cord: a transganglionic tracer study. JComp Neurol 261 (1):98-104
- Fitzgerald M (2005) The development of nociceptive circuits. Nat Rev Neurosci 6 (7):507-520
- Fitzgerald M, Butcher T, Shortland P (1994) Developmental changes in the laminar termination of A fibre cutaneous sensory afferents in the rat spinal cord dorsal horn. JComp Neurol 348 (2):225-233
- Fitzgerald M, Jennings E (1999) The postnatal development of spinal sensory processing. ProcNatlAcadSciUSA 96 (14):7719-7722
- Fitzgerald M, Koltzenburg M (1986) The functional development of descending inhibitory pathways in the dorsolateral funiculus of the newborn rat spinal cord. Brain Res 389 (1-2):261-270
- Fitzgerald M, Shaw A, MacIntosh N (1988) Postnatal development of the cutaneous flexor reflex: comparative study of preterm infants and newborn rat pups. DevMedChild Neurol 30 (4):520-526
- Fitzgerald M, Walker SM (2009) Infant pain management: a developmental neurobiological approach. Nat Clin Pract Neurol 5 (1):35-50. doi:ncpneuro0984 [pii] 10.1038/ncpneuro0984
- Gebhart GF (2004) Descending modulation of pain. Neurosci BiobehavRev 27 (8):729-737
- Guy ER, Abbott FV (1992) The behavioral response to formalin in preweanling rats. Pain 51 (1):81-90
- Harden N, Cohen M (2003) Unmet needs in the management of neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 25 (5 Suppl):S12-17. doi:S0885392403000654 [pii]
- Hathway GJ, Koch S, Low L, Fitzgerald M (2009a) The changing balance of brainstem-spinal cord modulation of pain processing over the first weeks of rat postnatal life. J

Physiol 587 (Pt 12):2927-2935. doi:jphysiol.2008.168013 [pii] 10.1113/jphysiol.2008.168013
- Hathway GJ, Vega-Avelaira D, Fitzgerald M (2012) A critical period in the supraspinal control of pain: opioid-dependent changes in brainstem rostroventral medulla function in preadolescence. Pain 153 (4):775-783. doi:10.1016/j.pain.2011.11.011
- Hathway GJ, Vega-Avelaira D, Moss A, Ingram R, Fitzgerald M (2009b) Brief, low frequency stimulation of rat peripheral C-fibres evokes prolonged microglial-induced central sensitization in adults but not in neonates. Pain 144 (1-2):110-118. doi:10.1016/j.pain.2009.03.022
- Hellman KM, Mason P (2012) Opioids disrupt pro-nociceptive modulation mediated by raphe magnus. J Neurosci 32 (40):13668-13678. doi:32/40/13668 [pii] 10.1523/JNEUROSCI.1551-12.2012
- Hohmann AG, Neely MH, Pina J, Nackley AG (2005) Neonatal chronic hind paw inflammation alters sensitization to intradermal capsaicin in adult rats: a behavioral and immunocytochemical study. J Pain 6 (12):798-808. doi:S1526-5900(05)00793-5 [pii] 10.1016/j.jpain.2005.07.009
- Holmberg H, Schouenborg J (1996a) Developmental adaptation of withdrawal reflexes to early alteration of peripheral innervation in the rat. JPhysiol 495 (Pt 2):399-409
- Holmberg H, Schouenborg J (1996b) Postnatal development of the nociceptive withdrawal reflexes in the rat: a behavioural and electromyographic study. JPhysiol 493 (Pt 1):239-252
- Howard RF, Walker SM, Mota M, Fitzgerald M (2005) The ontogeny of neuropathic pain:postnatal onset of mechanical allodynia in rat spared nerve injury (SNI) and

chronic constriction injury (CCI) models. Pain 115 (3):382-389
- Jennings E, Fitzgerald M (1996) C-fos can be induced in the neonatal rat spinal cord by both noxious and innocuous peripheral stimulation. Pain 68 (2-3):301-306
- Jennings E, Fitzgerald M (1998) Postnatal changes in responses of rat dorsal horn cells to afferent stimulation: a fibre-induced sensitization. JPhysiol 509 (Pt 3):859-868
- Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmoll R, Woolf CJ (2002) p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. Neuron 36:57-68
- Ji RR, Suter M (2007) p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain. Molecular Pain 3 (1):33
- Jiang MC, Gebhart GF (1998) Development of mustard oil-induced hyperalgesia in rats. Pain 77 (3):305-313
- Johnson S, Hennessy E, Smith R, Trikic R, Wolke D, Marlow N (2009) Academic attainment and special educational needs in extremely preterm children at 11 years of age: The EPICure study. Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition 94 (4):F283-F289
- Jonas P, Bischofberger J, Sandkuhler J (1998) Corelease of two fast neurotransmitters at a central synapse. Science 281 (5375):419-424
- Kato G, Yasaka T, Katafuchi T, Furue H, Mizuno M, Iwamoto Y, Yoshimura M (2006) Direct GABAergic and Glycinergic Inhibition of the Substantia Gelatinosa from the Rostral Ventromedial Medulla Revealed by In Vivo Patch-Clamp Analysis in Rats. J Neurosci 26 (6):1787-1794. doi:10.1523/jneurosci.4856-05.2006
- Koch SC, Tochiki KK, Hirschberg S, Fitzgerald M (2012) C-fiber activity-dependent maturation of glycinergic inhibition in the spinal dorsal horn of the postnatal rat. Proceedings of the National Academy of Sciences 109 (30):12201-12206. doi:10.1073/pnas.1118960109

- Leong SK (1983) Localizing the corticospinal neurons in neonatal, developing and mature albino rat. Brain Res 265 (1):1-9
- Ma W, Behar T, Barker JL (1992) Transient expression of GABA immunoreactivity in the developing rat spinal cord. JComp Neurol 325 (2):271-290
- Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M (2005) Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. New England Journal of Medicine 352 (1):9-19
- McKelvey R, Berta T, Old E, Ji RR, Fitzgerald M (2015) Neuropathic pain is constitutively suppressed in early life by anti-inflammatory neuroimmune regulation. J Neurosci 35 (2):457-466. doi:10.1523/JNEUROSCI.2315-14.2015
- Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN, Raja SN (2006) Peripheral Mechanisms of Cutaneous Nociception. In: McMahon SB, Koltzenburg M (eds) The Textbook of Pain. Churchill Livingstone, London, pp 3-34
- Mirnics K, Koerber HR (1995a) Prenatal development of rat primary afferent fibers: I. Peripheral projections. J Comp Neurol 355 (4):589-600. doi:10.1002/cne.903550408
- Mirnics K, Koerber HR (1995b) Prenatal development of rat primary afferent fibers: II. Central projections. J Comp Neurol 355 (4):601-614. doi:10.1002/cne.903550409
- Moss A, Alvares D, Meredith-Middleton J, Robinson M, Slater R, Hunt SP, Fitzgerald M (2005) Ephrin-A4 inhibits sensory neurite outgrowth and is regulated by neonatal skin wounding. Eur J Neurosci 22 (10):2413-2421. doi:EJN4452 [pii] 10.1111/j.1460-9568.2005.04452.x
- Moss A, Beggs S, Vega-Avelaira D, Costigan M, Hathway GJ, Salter MW, Fitzgerald M (2007) Spinal microglia and neuropathic pain in young rats. Pain 128 (3):215-224
- Parry CB (1984) Pain in avulsion of the brachial plexus. Neurosurgery 15 (6):960-965

- Pitkanen A, Savander V, Ledoux JE (1998) Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. Trends Neurosci 20 (11):517-523
- Ren K, Anseloni V, Zou SP, Wade EB, Novikova SI, Ennis M, Traub RJ, Gold MS, Dubner R, Lidow MS (2004) Characterization of basal and re-inflammation-associated long-term alteration in pain responsivity following short-lasting neonatal local inflammatory insult. Pain 110 (3):588-596
- Ren K, Dubner R (2002) Descending modulation in persistent pain: an update. Pain 100 (1-2):1-6
- Ririe DG, Liu B, Clayton B, Tong C, Eisenach JC (2008) Electrophysiologic characteristics of large neurons in dorsal root ganglia during development and after hind paw incision in the rat. Anesthesiology 109 (1):111-117. doi:10.1097/ALN.0b013e31817c1ab9 00000542-200807000-00018 [pii]
- Ririe DG, Vernon TL, Tobin JR, Eisenach JC (2003) Age-dependent responses to thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in a rat model of acute postoperative pain. Anesthesiology 99 (2):443-448
- Ruda MA, Ling QD, Hohmann AG, Peng YB, Tachibana T (2000) Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. Science 289 (5479):628-631
- Schaffner AE, Behar T, Nadi S, Smallwood V, Barker JL (1993) Quantitative analysis of transient GABA expression in embryonic and early postnatal rat spinal cord neurons. Brain ResDevBrain Res 72 (2):265-276
- Sternberg WF, Scorr L, Smith LD, Ridgway CG, Stout M (2005) Long-term effects of neonatal surgery on adulthood pain behavior. Pain 113 (3):347-353. doi:S0304-3959(04)00547-0 [pii] 10.1016/j.pain.2004.11.013

- Stuesse SL, Cruce WL, Lovell JA, McBurney DL, Crisp T (2000) Microglial proliferation in the spinal cord of aged rats with a sciatic nerve injury. Neurosci Lett 287 (2):121-124. doi:S0304-3940(00)01142-3 [pii]
- Teng CJ, Abbott FV (1998) The formalin test: a dose-response analysis at three developmental stages. Pain 76 (3):337-347
- Tillu DV, Gebhart GF, Sluka KA (2007) Descending facilitatory pathways from the RVM initiate and maintain bilateral hyperalgesia after muscle insult. Pain E-pub ahead of print
- Todd AJ, Sullivan AC (1990) Light microscope study of the coexistence of GABA-like and glycine-like immunoreactivities in the spinal cord of the rat. J Comp Neurol 296 (3):496-505. doi:10.1002/cne.902960312
- Tsuda M, Inoue K, Salter MW (2005) Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in "small" glia. Trends Neurosci 28:101-107
- van Praag H, Frenk H (1991) The development of stimulation-produced analgesia (SPA) in the rat. Brain ResDevBrain Res 64 (1-2):71-76
- Vega-Avelaira D, Geranton SM, Fitzgerald M (2009) Differential regulation of immune responses and macrophage/neuron interactions in the dorsal root ganglion in young and adult rats following nerve injury. Mol Pain 5:70. doi:1744-8069-5-70 [pii] 10.1186/1744-8069-5-70
- Vega-Avelaira D, McKelvey R, Hathway G, Fitzgerald M (2012) The emergence of adolescent onset pain hypersensitivity following neonatal nerve injury. Mol Pain 8:30. doi:1744-8069-8-30 [pii] 10.1186/1744-8069-8-30
- Walker S, Tochiki K, Fitzgerald M (2009) Hindpaw incision in early life increases the hyperalgesic response to repeat surgical injury: critical period and dependence on initial afferent activity. Pain 15 (147):99-106

- Walker SM, Fitzgerald M, Hathway GJ (2015) Surgical injury in the neonatal rat alters the adult pattern of descending modulation from the rostroventral medulla. Anesthesiology 122 (6):1391-1400. doi:10.1097/ALN.0000000000000658
- Walker SM, Meredith-Middleton J, Lickiss T, Moss A, Fitzgerald M (2007) Primary and secondary hyperalgesia can be differentiated by postnatal age and ERK activation in the spinal dorsal horn of the rat pup. Pain 128 (1-2):157-168
- Wang G, Ji Y, Lidow MS, Traub RJ (2004) Neonatal hind paw injury alters processing of visceral and somatic nociceptive stimuli in the adult rat. J Pain 5 (8):440-449. doi:S1526-5900(04)00893-4 [pii] 10.1016/j.jpain.2004.07.003
- Woodbury CJ, Koerber HR (2003) Widespread projections from myelinated nociceptors throughout the substantia gelatinosa provide novel insights into neonatal hypersensitivity. JNeurosci 23 (2):601-610
- Zhang W, Gardell S, Zhang D, Xie JY, Agnes RS, Badghisi H, Hruby VJ, Rance N, Ossipov MH, Vanderah TW, Porreca F, Lai J (2009) Neuropathic pain is maintained by brainstem neurons co-expressing opioid and cholecystokinin receptors. Brain 132 (3):778-787. doi:10.1093/brain/awn330
- Zhuang ZY, Gerner P, Woolf CJ, Ji RR (2005) ERK is sequentially activated in neurons, microglia, and astrocytes by spinal nerve ligation and contributes to mechanical allodynia in this neuropathic pain model. Pain 114:149-159
- Zhuo M, Gebhart GF (1997) Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. Journal of Neurophysiology 78 (2):746-758
- Zhuo M, Gebhart GF (2002) Facilitation and attenuation of a visceral nociceptive reflex from the rostroventral

medulla in the rat. Gastroenterology 122 (4):1007-1019

* School of Life Sciences, Faculty of Health and Life Sciences, University of Nottingham, Nottingham. NG7 2UH, United Kingdom - +44 (0)115 8230152 www.nottingham.ac.uk/devnoci - Gareth.Hathway@nottingham.ac.uk

** Renata Cristina Mendes Ferreira é médica veterinária, doutoranda do programa de Farmacologia da UFMG e, atualmente, desenvolve suas atividades na Universidade de Notthingham

*** Andreza Urba de Quadros é farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP e, atualmente, desenvolve suas atividades na Universidade de Notthingham

1. Terceiro Congresso da Sociedade Brasileira de Médicos Intervencionistas em Dor.

SOBRAMID – uma esperança na direção de um tratamento adequado.

A Medicina Intervencionista da Dor é uma área nova, em fase de rápido crescimento no mundo todo, inclusive no Brasil. O seu principal objetivo é reduzir e controlar a dor, ajudando o paciente a maximizar o seu nível de funcionamento e ter mais qualidade de vida. Neste sentido, em 2012, foi fundada a Sociedade Brasileira de Medicina Intervencionista da Dor (SOBRAMID), que tem por objetivo promover a divulgação, o desenvolvimento e a prática das técnicas de manejo intervencionista para o diagnóstico e o tratamento de distúrbios relacionados à dor.

A criação da SOBRAMID coloca o Brasil em um cenário mundial, cada dia mais atual, que trata do reconhecimento do impacto que a dor, em especial as dores crônicas, tem na qualidade de vida dos indivíduos afetados e da sociedade como um todo. A SOBRAMID não está sozinha, ela se coloca lado a lado a outras associações como a Socidade Americana de Médicos Intervencionistas em Dor (*American Society of Interventional Pain Physicians – ASIPP*) e a Academia Latino-Americana de Médicos Intervencionistas en Dolor (ALMID).

Estas associações tem a finalidade comum de aperfeiçoamento contínuo de seus membros, além de conceder a profissionais qualificados o título de Especialista em Medicina Intervencionista da Dor. Desta maneira, a SOBRAMID abriga médicos especialistas em anestesiologia, neurocirurgia, ortopedia ou fisiatria e normatiza procedimentos garantindo resultados mais eficazes, treinamento e certificação.

Para entendermos melhor, a medicina intervencionista da dor é a área que se dedica ao diagnóstico e tratamento de dores agudas e crônicas, utilizando-se de técnicas minimamente invasivas, geralmente realizadas com o auxílio de Raios X, ultrassonografia ou Tomografia Computadorizada, o que aumenta a sua segurança e eficácia. As técnicas intervencionistas podem ser divididas em dois grupos principais: as que se dedicam ao diagnóstico, ou seja, servem para determinar o alvo exato responsável pela dor; e as que se dedicam a terapia, ao tratamento e combate da dor. Saber, com certeza, de onde se origina a dor é quase sempre um desafio, e, a condição fundamental para um tratamento adequado. Já a terapia mais adequada vai depender das características da dor, e podem envolver desde neurólise (destruição de um nervo) e bloqueios ganglionares, a outras modalidades de tratamento como fisioterapia e acompanhamento psicológico. O tratamento adequado dos processos dolorosos tem como pilar fundamental o diagnóstico das causas que provocaram o seu aparecimento, com base em exames clínicos e complementares, envolvendo interações biológicas psicossociais.

É interessante observarmos que na medicina intervencionista a abordagem interdisciplinar é a chave para a melhora da qualidade de vida do paciente. As principais vantagens desta abordagem são a individualização do

tratamento e a recuperação rápida e efetiva. É um novo caminho a ser seguido e que pode nos guiar para longe das "dores de difícil tratamento".

Cássia Regina da Silva

Fonte:

Medicina intervencionista da dor [Internet]. Cambuí. Campinas, SP - Brasil [citado em 26-out-15] Disponível em: http://www.singular.med.br/es/component/tags/tag/3-medicina-intervencionista-da-dor.html

(Alerta submetido em 12/09/2015 e aceito em 15/09/2015)

2. Uso combinado entre aspirina e cafeína e o aumento da frequência da dor de cabeça.

Estudo longitudinal desmistifica problema.

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é a substância psicoativa mais consumida de todo o mundo, independente de sexo, idade e localização geográfica. Encontrada em mais de 60 espécies de plantas, e graças à industrialização, também encontrada em inúmeros alimentos e bebidas como chás, café, energéticos, produtos de chocolate e refrigerantes. Seu consumo mundial é estimado em mais de 120.000 toneladas por ano.

Já a aspirina, que é um fármaco com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias, é o medicamento mais conhecido e consumido de todo o mundo.

Combinações de analgésicos com cafeína têm sido discutidas como tendo um risco para a cronicidade da dor de cabeça. Logo, foi realizado um estudo de coorte, prospectivo, longitudinal com o intuito de analisar se a ingestão de cafeína e aspirina está associada com o

aumento da frequência de dor de cabeça em comparação a monoterapia de aspirina.

O estudo utilizou um banco de dados alemão de onde foram retirados, no geral, 18.000 homens e mulheres com cidadania alemã, de idades entre 18 e 65 anos, que foram selecionados aleatoriamente a partir de listas oficiais de residentes em três cidades. O estudo se estendeu de 2003 a 2007, e nesse período de tempo foram enviados três questionários (t0, t1 e t2) onde após a coleta das informações necessárias, puderam ser aproveitados 509 participantes que se enquadravam nos requisitos desejados.

Após a interpretação de tais informações pode-se perceber que não houve associação entre a ingestão de aspirina e cafeína em comparação com a aspirina e o desenvolvimento de dor de cabeça crônica. Também não houve associação entre a ingestão de aspirina e cafeína em comparação ao grupo sem analgésicos e ao desenvolvimento de doenças crônicas.

Guilherme Henrique Alves de Lima

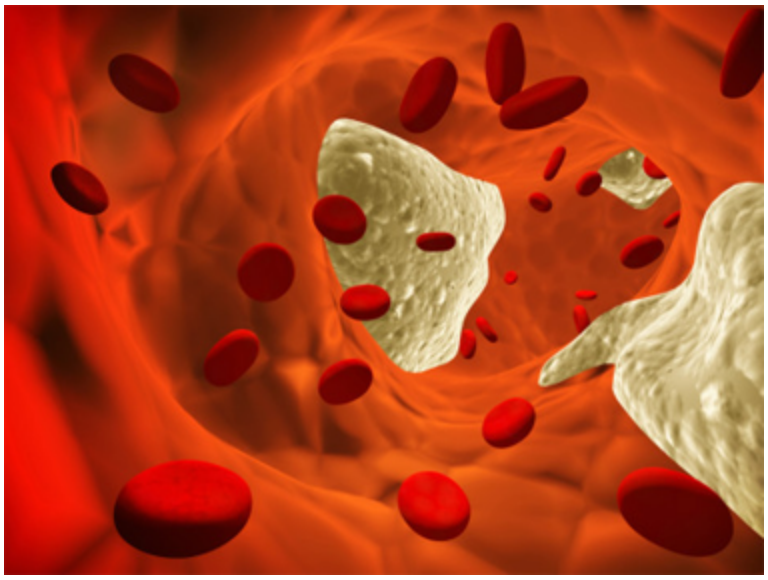
Referências:

- Schramm SH, Moebus S, Özyurt Kugumcu M, Geisel MH, Obermann M, Yoon MS, Diener HC, Jöckel KH, Katsarava Z. Use of aspirin combinations with caffeine and increasing headache frequency: a prospective population-based study. Pain. 2015, 156(9):1747-54.
- Ferreira DW, de Almeida SM. Cafeína e dor: uma faca de muitos gumes. Dor on line 2013, 13(153): 1.

(Alerta submetido em 29/09/2015 e aceito em 29/09/2015)

3. Níveis altos de colesterol e intensidade de enxaqueca.

Relação entre medicamento para enxaqueca e níveis lipídicos no sangue.



A hipercolesterolemia, conhecido como “colesterol ruim no sangue” está associada com entupimento de vasos sanguíneos e risco de infarto e acidentes vasculares encefálicos. Vários estudos têm demonstrado aumento dos fatores de risco cardiovascular e enxaqueca, mas, não há estudos entre os parâmetros de gravidade da dor de cabeça e níveis séricos de lipídeos.

A enxaqueca é um transtorno neurológico crônico caracterizado por dores de cabeça de moderadas a grave, cerca de um terço das pessoas veem uma aura, distúrbio visual, sensorial ou motor que antecede a enxaqueca, sendo incapacitante e um fator socioeconômico, pela perda de trabalho e custos à saúde. A enxaqueca tem sido implicada como fator de risco para acidente vascular encefálico isquêmico.

Um estudo com 52 pacientes com enxaqueca com e sem aura, antes e após tratamentos com medicamentos para a dor foi realizado. Este estudo mostra uma associação positiva e significativa entre a frequência e intensidade de enxaquecas com o colesterol total e o de baixa densidade (LDL), sendo que a enxaqueca com aura é o subtipo de dor de cabeça associada principalmente com os mais altos níveis de colesterol total, o estudo demonstra pela primeira vez redução significativa destes parâmetros lipídicos após a profilaxia da enxaqueca.

O método realizado foi analisando pessoas com diagnóstico de enxaqueca e foram definidos alguns critérios para selecionar os pacientes. Os membros da equipe analisaram registros médicos, número e intensidade das crises que foram medidas em escala numérica.

A associação de enxaqueca com doença cardiovascular e frequência das crises tem sido muito discutida nos últimos anos, por ser um dos fatores que podem estar envolvidos no aumento de risco cardiovascular.

De acordo com o estudo, houve uma redução do colesterol total e de LDL após uma terapia com medicamento para a profilaxia da enxaqueca, mas o mecanismo de ligação entre o perfil lipídico e enxaqueca é desconhecido, uma possibilidade é que uma maior frequência e intensidade das

crises resultam em aumento da disfunção endotelial, estresse oxidativo e inflamação.

Esta pesquisa consistia em um numero maior de mulheres e o número de pacientes selecionados foi pequeno para tirar conclusões definitivas, necessitando de mais estudos. Como são resultados preliminares, para pesquisas futuras, seria interessante avaliar o mesmo numero de mulheres e homens e se forem confirmados será importante para um melhor controle dos níveis de colesterol e redução do risco cardiovascular.

Ieda Regina dos Santos

Referência:

Tana C, Santilli F, Martelletti P, di Vincenzo A, Cipollone F, Davì G, Giamberardino MA. Correlation between Migraine Severity and Cholesterol Levels. Pain Pract. 2015, 15(7):662-70.

(Alerta submetido em 01/10/2015 e aceito em 08/10/2015)

4. Exercícios de alta intensidade podem melhorar aspectos cardiovasculares na artrite reumatóide.

Relação entre exercícios físicos e artrite.

A artrite reumatóide é uma doença altamente debilitante, não apenas pela dor incapacitante, resultando redução da capacidade motora e de locomoção, mas também pelo aumento dos riscos de doenças cardiovasculares. Exercícios físicos de alta intensidade, ao contrário do que se imaginava, podem fazer muito bem aos pacientes com essa doença.

A artrite reumatóide (AR) é uma doença crônica, que provoca inflamação nas articulações, tornando-as rígidas e dolorosas. Além disso, levam à fraqueza e consequente perda de movimentação corporal, altamente debilitante. Muitos estudos demonstram fatores genéticos, assim como outras patologias associadas ao aparecimento dessa doença. Por outro lado, essa doença também pode ser fator desencadeante de outros problemas de saúde, como os de origem cardiovascular, visto que os pacientes com AR têm elevação dos riscos de doenças com essa origem. Em relação

à sua incidência, mulheres são três vezes mais acometidas pela artrite que homens, afetando cerca de 1% da população, geralmente adultos. Infelizmente, ainda não há tratamento para essa doença, mas sim métodos e tratamentos paliativos, que podem retardar sua evolução.

Até onde se sabe, os exercícios físicos de intensidade moderada eram plenamente aconselháveis para os pacientes com artrite, ao passo que os de intensidade intensa eram contraindicados. Entretanto, pesquisadores da Noruega mostraram que os exercícios de alta intensidade, como spinning, são os melhores para o aumento da capacidade cardíaca, assim como melhora de aspectos cardiovasculares. No estudo, foram recrutadas mulheres com artrite reumatoide para um estudo de 10 semanas com treinamento com intervalos de alta intensidade e foram avaliados diversos parâmetros cardiovasculares. Os resultados foram ótimos, com redução da circunferência abdominal, gordura corpórea, bem como o aumento da massa muscular nas pacientes submetidas ao exercício intenso durante as 10 semanas.

Além disso, o exercício intenso não ocasionou aumento significativo da dor nessas pacientes nem interferência na morbidade. Esse estudo foi limitado a um número pequeno de pessoas, assim, mais estudos devem ser realizados, para que os dados mostrados sejam corroborados. Mas, de qualquer forma, é uma esperança para os pacientes que sofrem com as dores e a debilitação provocada pela artrite reumatóide.

Rafael Poloni

Referência:

Sandstad J, Stensvold D, Hoff M, Nes BM, Arbo I, Bye A. The effects of high intensity interval training in women with rheumatic disease: a pilot study. Eur J Appl Physiol. 2015, 115(10):2081-9.

(Alerta submetido em 31/08/2015 aceito em 01/09/2015)

5. Aspirina apresenta efeito benéfico em pacientes com câncer gastrointestinal.

Estudo realizado em pacientes com câncer aponta que a aspirina prolonga o tempo de vida dessas pessoas.

Um recente trabalho apresentado no Congresso Europeu de Câncer deste ano demonstrou que a aspirina prolonga o tempo de vida de pacientes com câncer do trato gastrointestinal (TG). Esta é a primeira vez que dados de sobrevida de pacientes com tumores em diferentes localizações do TG foram analisadas ao mesmo tempo.

Anteriormente, apenas um tipo de câncer, normalmente o colorretal, já havia sido estudado.

O estudo foi realizado com 14.000 pacientes da Holanda que sofriam desse tipo de câncer. O trabalho demonstrou que os pacientes que tomavam o analgésico todos os dias tinham duas vezes mais chances de sobreviver depois de quatro anos. Variantes como idade, sexo, estágio do câncer e outras condições médicas foram levados em consideração ao longo da pesquisa.

Cientistas acreditam que o benefício é resultado da ação antiplaquetária da aspirina. Uma vez que as plaquetas dificultam o reconhecimento das células tumorais circulantes (CTCs) pelo sistema imune, a aspirina facilita o seu reconhecimento e posterior eliminação.

De acordo com os pesquisadores muitos tratamentos personalizados são caros e só podem ser usados em poucas pessoas. Esse trabalho mostra justamente o benefício considerável de uma droga barata, bem estabelecida e de fácil acesso em um grupo maior de pacientes.

Apesar dos benefícios apresentados, novos estudos ainda são fundamentais para verificar se as vantagens realmente são maiores que as desvantagens uma vez que a aspirina apresenta diversos efeitos colaterais, e, mesmo em doses baixas, pode provocar sangramentos dentre outros problemas.

Flávia Viana Santa-Cecília

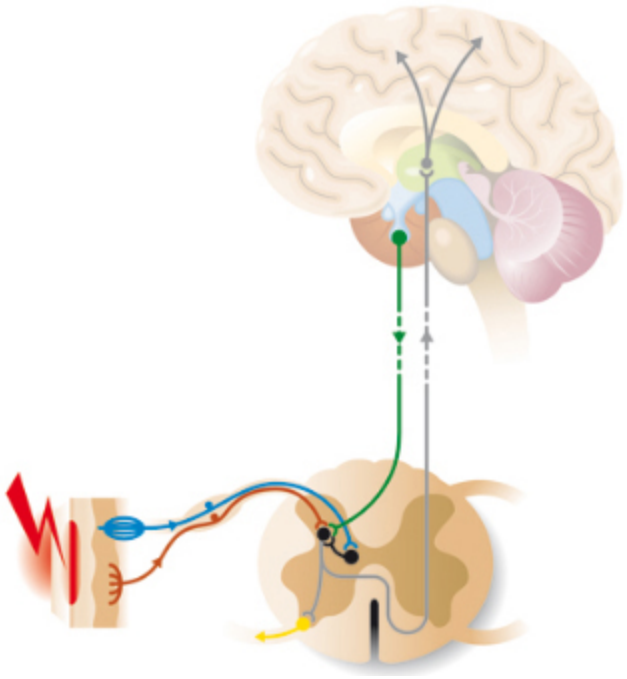
Referência:

The European CanCer Organisation (ECCO). Post diagnosis aspirin improves survival in all gastrointestinal cancers. [Internet] London. AlphaGalileo Ltd. Coppergate House. [citado em: 26-Oct-15] Disponível em: http://www.alphagalileo.org/ViewItem.aspx?ItemId=156736&CultureCode=en.

(Alerta postado em 13/10/2015 e aceito em 13/10/2015)

6. Circuitos espinhais da dor e da alodinia mecânica.

A sensação tátil inócua e sua transformação em sensação dolorosa.



A natureza criou uma definição específica em nossa percepção da luz, do toque inócuo e de um estímulo nocivo, capaz de evocar a sensação de dor. Imagine sentir dor ao toque das roupas, ao escovar o cabelo ou os dentes! Pois esta condição é conhecida como alodinia e é exatamente o que indivíduos com dor crônica experienciam.

Apesar do grande progresso em nossa compreensão sobre os mediadores moleculares envolvidos na homeostase das vias nociceptivas, os tipos de células e circuitos mediando a alodinia mecânica ainda necessitam de esclarecimentos. Enquanto fibras sensoriais periféricas do tipo C e Aδ fazem a transmissão de informação dolorosa a interneurônios excitatórios das laminas I e II do corno dorsal da medula espinhal, fibras do tipo Aβ são responsáveis pela sinalização táctil inócua com ambos os neurônios, excitatórios e inibitórios presentes nas lâminas mais profundas da medula espinhal, particularmente a lâmina III. Neste sentido, existe um consenso de que os mecanismos da alodinia operam em nível de reorganização funcional destes circuitos medulares, a famosa "plasticidade sináptica ou neuronal" que acontece nas dores crônicas. De maneira aguda, pode-se induzir dor por interferir farmacologicamente neste equilíbrio neuronal excitatório-inibitório.

Alguns estudos recentes começaram a desvendar esta sinalização sugerindo que aumentar a transmissão inibitória na medula espinhal seria benéfico no controle da dor crônica. Agora, em outro estudo elegante, Peirs et al., 2015, demonstra que uma população de neurônios presentes na lamina III, e que recebem *inputs* de fibras Aβ, são importantes para a transmissão de estímulos mecânicos e geração de alodinia. Estes neurônios expressam de maneira transitória o transportador vesicular de glutamato 3 (VGLuT3) durante o período pós-natal e estão envolvidos na modulação da alodinia mecânica na vida adulta. Após uma lesão do nervo, por exemplo, estímulos inócuos seriam transmitidos a esta população neuronal, que em seguida faria sinapse com neurônios envolvidos na transmissão dolorosa no corno dorsal da medula espinhal, os neurônios calretinin positivos (CR+) transformando este estímulo inócuo em nocivo. A expressão de VGLuT3 em fibras C não tem implicações na alodinia mecânica.

O presente estudo representa uma verdadeira mudança pelo uso elegante da deleção gênica condicional e fenotipagem comportamental, acopladas a modernos métodos de silenciamento celular, permitindo o mapeamento do circuito. O grupo de pesquisadores utilizou de diversas linhagens cre-específicas dirigidas as laminas I, laminas II e III, assim como a neurônios sensoriais periféricos, interneurônios, células de Merkel e neurônios expressando VGluT3 para comprovar sua teoria. Por fim, conseguiram identificar os neurônios VGLuT3 com pós-sinapse a neurônios CR+ como determinantes chave da alodinia mecânica. Ao passo que estes achados clarificam alguns pontos sobre a alodinia mecânica, levantam várias outras questões e geram certo excitamento sobre os próximos desdobramentos na luta pela elucidação dos mecanismos por trás desta condição clínica ainda sem tratamento eficaz, a alodinia mecânica.

Cássia Regina da Silva

Referência:

Dorsal Horn Circuits for Persistent Mechanical Pain. Peirs C, Williams SP, Zhao X, Walsh CE, Gedeon JY, Cagle NE, Goldring AC, Hioki H, Liu Z, Marell PS, Seal RP. Neuron. 2015 19;87(4):797-812.

(Alerta postado em 20/09/2015 e aceito em 22/09/2015)

7. Exercício intenso em esteira após lesão neuronal pode prevenir a dor neuropática.

Influência nos brotamentos laterais e homeostase de cotransportadores de cloreto.

A dor neuropática é caracterizada por uma sensação dolorosa com características específicas, e sua gênese envolve uma desregulação neuronal onde nociceptores passam a propagar sinais nociceptivos, mesmo sem o devido estímulo.

Ainda não se conhece muito bem como ocorre a passagem de um neurônio sadio para um neurônio neuropático, entretanto pesquisas já demonstraram que uma lesão

neuronal maltratada, ou até mesmo não tratada, pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da dor neuropática.

As neurotrofinas são peptídeos encontrados no sistema nervoso centra (SNC) que têm importância nos processos de crescimento, diferenciação e sobrevivência dos neurônios. Sendo assim, as neurotrofinas são fatores importantes para o desenvolvimento neuronal, entretanto em uma situação de lesão do nervo, esses peptídeos podem contribuir para a hiperexcitabilidade do neurônio lesado e com isso acabam fazendo com que o neurônio passe a disparar sinais quando submetido a estímulos insignificantes, ou até mesmo sem estímulo algum.

Levando em conta que as neurotrofinas podem causar a hiperexcitabilidade do neurônio lesado, então também é possível se chegar a conclusão de que estas são fatores de risco para o desenvolvimento e estabelecimento da dor neuropática em um neurônio anteriormente lesado.

Com base nas informações mencionadas acima, pesquisadores submeteram ratos a uma sequência de exercícios de alta intensidade em uma esteira, sendo que, esses exercícios ocorreram ao longo de duas semanas, e todos os animais tiveram nervos lesados antes de serem submetidos à bateria de exercícios, que ocorreram logo após a lesão neuronal.

A ideia principal por trás do experimento citado é que a atividade física de alta intensidade iria reduzir a secreção de neurotrofinas, ajudando na prevenção da hiperexcitabilidade neuronal e consequentemente na prevenção da dor neuropática.

São poucas as neurotrofinas conhecidas em seres humanos, mas dentre elas as que mais se destacam são o NGF, e o BNDF, sendo que, foram justamente esses dois fatores que os pesquisadores mediram, utilizado técnicas como Western Blot, Imunoreatividade, e Imunohistoquímica.

Os resultados demonstraram que a hipótese levantada estava certa, pois os exercícios prematuros claramente reduziram os níveis de neurotrofinas secretadas, e houve uma adaptação do sistema nervoso com relação ao novo microambiente criado em torno do nervo que se recuperava da lesão.

Embora a ideia colocada no experimento demonstrado seja muito interessante, é importante lembrar que a transição dessa ideia para a clínica ainda é algo muito distante, pois o estímulo doloroso que a terapia de exercício de alta intensidade na esteira pode proporcionar parece algo muito tortuoso, entretanto é importante ressaltar que o experimento demonstrou que uma medida terapêutica aplicada logo após a lesão do nervo pode fazer toda a diferença para a prevenção da dor neuropática, o que é relevante, pois isso evita a cronificação do problema.

Guilherme Guimarães da Silva

Referência:

López-Álvarez VM, Modol L, Navarro X, Cobianchi S. Early increasing-intensity treadmill exercise reduces neuropathic pain by preventing nociceptor collateral sprouting and

disruption of chloride cotransporters homeostasis after peripheral nerve injury. Pain. 2015, 156(9):1812-25.

(Alerta postado em 22/09/2015 e aceito em 22/09/2015)

8. Metabólito de lidocaína tem efeitos antinociceptivos em modelo experimental inflamatório e dor neuropática.

Uso de lidocaína sistêmica possui efeito antinociceptivo?

Cerca de 20% da população sofre com algum tipo de dor crônica. Por isso é de fundamental importância que os mecanismos de cronificação da dor sejam desvendados para direcionar o tratamento. A recomendação para o manejo da dor neuropática, um tipo de dor crônica, inclui o uso de antidepressivos tricíclicos, inibição da serotonina e norepinefrina, ligantes de canais de cálcio, opioides e aplicação tópica de lidocaína e capsaicina. Porém, tais estratégias ainda possuem limitações, como os efeitos adversos.

O uso sistêmico de lidocaína é uma corrente promissora para o tratamento da dor neuropática, porém seu mecanismo é pouco conhecido. Seu uso como infusão intravenosa no tratamento de dores crônicas como as do câncer,

fibromialgia e dor neuropática conta com várias revisões atuais.

O princípio da ação da lidocaína é bloquear os canais voltagem-dependente de sódio. Considerando a baixa concentração sistêmica de lidocaína que demonstra ter efeito na dor neuropática e sua baixa afinidade com os canais voltagem-dependente de sódio, esse mecanismo parece pouco provável de ser capaz de explicar os efeitos antinociceptivos. Já foi demonstrado que o metabólito de lidocaína, N-etilglicina (EG), é um substrato alternativo do transportador de glicina (GlyT1), sugerindo que o EG e não a lidocaína é responsável pelo efeito benéfico da lidocaína no tratamento da dor neuropática.

Werdehausen R, et al., (2015), além de demostrar que o EG é específico para GlyT1, revela que também é benéfico em melhorar a hiperalgesia e alodinia em modelo animal de dor crônica sem provocar efeitos adversos. Para isso utilizaram uma série de técnicas, a primeira foi a eletrofisiologia tanto em ovócitos isolados de *Xenopus laevis*, com injeção de 1 a 20 ng de RNA complementar de rato para expressar as subnidades do receptor de glicina, GlyR a1, a2, e a3, ou NMDAR (NR1/NR2), quanto na medula espinal para testar as drogas, EG, glicina, glutamato e sarcosina.

O modelo de dor inflamatória foi induzido nos ratos com complete *Freund's adjuvant* (CFA) e o modelo de dor neuropática crônica foi induzido por meio de três cortes em volta do nervo ciático dos animais. O limiar foi avaliado usando os monofilamentos von Frey e a atividade geral dos animais foram avaliadas por sistema de vídeo. Investigou-se também a quantidade de glicina e EG no sangue e no fluido cerebroespinhal usando cromatografia.

Os resultados indicam que a aplicação de glicina combinado EG para GlyT2, GlyR a1, a2, e a3, ou NMDAR, expresso nos ovócitos não apresenta diferença significativa quando comparada com a administração de glicina isolada. Isso indica claramente que o EG não é um substrato alternativo para tais receptores. Porém o EG é um substrato de GlyT1 e reduz o efeito nociceptivo em ratos com dor neuropática e não provoca efeitos adversos se comparado com a lidocaína. Investigações futuras são fundamentais para determinar de maneira precisa os mecanismos moleculares sobre a ação antinociceptiva do EG. Salienta-se, portanto, que os presentes achados contribuem para direcionar novas estratégias para o manejo da dor crônica.

Amanda de Araújo Fonseca

Referências:

- Werdehausen R, Mittnacht S, Bee LA, Minett MS, Armbruster A, Bauer I, Wood JN, Hermanns H, Eulenburg V. The lidocaine metabolite N-ethylglycine has antinociceptive effects in experimental inflammatory and neuropathic pain. Pain. 2015, 156(9):1647-59.
- Peixoto RD, Hawley P. Intravenous lidocaine for cancer pain without electrocardiographic monitoring: a retrospective review. J Palliat Med. 2015, 18(4):373-7.
- Hutson P, Backonja M, Knurr H. Intravenous lidocaine for neuropathic pain: a retrospective analysis of tolerability and efficacy. Pain Med. 2015, 16(3):531-6.

(Alerta postado em 22/09/2015 e aceito em 22/09/2015)

9. Sistema endocanabinoide e exercícios.

Prazer e efeito ansiolítico de exercícios intensos são associados a receptores CB.

O bem estar associado a exercícios intensos, sobretudo a corridas longas, descrito como uma associação de ansiólise, analgesia, sedação e euforia, foi alvo de uma pesquisa descrita recentemente no periódico PNAS. Embora o exercício físico intenso eleve os níveis séricos de β-endorfina e anandamida, o fato da β-endorfina não atravessar a barreira hemato-encefálica levou os pesquisadores a investigarem os mecanismos biológicos associados a este bem estar. Utilizando camundongos como modelo animal, o uso conjunto de ferramentas farmacológicas, genéticas e estudos comportamentais possibilitou verificar que, afora a euforia, a ansiólise é causada pela ação de endocanabinóides em receptores CB1 de neurônios gabaérgicos encefálicos. A analgesia é causada pela ativação de receptores CB1 e CB2 periféricos.

O trabalho utilizou o teste da transição claro-escuro para verificar a ansiedade, o teste de hotplate para verificar analgesia, os agonistas inversos AM251 e AM630 para os receptores CB1 e CB2 respectivamente, a naloxona,

antagonista opioide, e camundongos geneticamente modificados GABA-CB1−/−.

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Referência:

Fuss J, Steinle J, Bindila L, Auer MK, Kirchherr H, Lutz B, Gass P. A runner's high depends on cannabinoid receptors in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Oct 20;112(42):13105-8.

(Alerta postado em 10/08/2015 e aceito em 13/10/2015)

10. Bloqueio de canais iônicos específicos no cérebro reduz a dor neuropática.

Um novo estudo aponta novas perceptivas para pacientes com dor crônica.

Trabalhos na literatura já demonstraram que correntes catiônicas mediadas pelos canais controlados por nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN) apresentam um importante papel na dor através da facilitação de disparos ectópicos e hiperexcitabilidade nos neurônios do gânglio da raiz dorsal, entretanto pouco ainda se sabe sobre o seu papel nas vias supraespinais da dor.

Um novo estudo, publicado este mês pela revista científica *Jounal of Neuroscience*, demonstrou pela primeira vez que o bloqueio desses canais específicos, em uma parte do cérebro conhecida como córtex pré-frontal medial (CPFm), é capaz de induzir uma drástica redução da dor neuropática.

Essa região do cérebro, conhecida por ser relacionada aos aspectos afetivos da dor, demonstrou uma elevada expressão de HCN. Após a indução de neuropatia periférica em ratos, foi observado um aumento na excitabilidade dos neurônios piramidais do CPFm quando comparado aos

animais falsamente operados. Porém quando esses canais HCN foram bloqueados, uma diminuição da estimulação dessa área do cérebro foi percebida. Em testem comportamentais, o bloqueio agudo de HCN por injeção local de ZD7288 na CPFm induziu uma redução da alodinia ao frio.

De acordo com os pesquisadores, esses achados abrem novas perspectivas com relação a estratégias terapêuticas que teriam como alvo os canais HCN para o alivio da dor crônica.

Flávia Viana Santa-Cecília

Referência:

Cordeiro Matos S1, Zhang Z1, Séguéla P2. Peripheral Neuropathy Induces HCN Channel Dysfunction in Pyramidal Neurons of the Medial Prefrontal Cortex. J Neurosci. 2015, 23;35(38):13244-56.

(Alerta postado em 13/10/2015 e aceito em 13/10/2015)

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP*
- Principal área de interesse: Mediadores periféricos da dor inflamatória e controle da dor inflamatória e neuropática
- E-mail: shferrei@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: Métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor
- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP. Pós-doutorada com ênfase em Neuroimunopsicofarmacologia pela FMRP/USP. Atualmente desenvolve pós-doutorado na Universidade de Ohio, em Columbus - EUA.
- Principal área de interesse: Neuropsicofarmacologia
- E-mail: sa_lisboa@hotmail.com

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: irschivo@hotmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: Programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas
- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em Neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em Terapia Antálgica e Cirurgia Funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutorando em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.
- E-mail: serguey@usp.br

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: alexlopes@usp.br

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

  - Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Anne Karoline Schreiber**

  - Bióloga
  - Principal área de interesse: Dor neuropática, dor neuropática diabética
  - E-mail: anne-bio@hotmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

  - Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFMS-RS, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Neurociências e Farmacologia
  - E-mail: cassiaufsm@gmail.com

- **David Wilson Ferreira**

  - Farmacêutico Generalista, doutorando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor e inflamação
  - E-mail: davidferreira_2005@hotmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**

- Adriele Alves Santos
- Aleff Gabriel Santos Santana
- Amanda de Araujo Fonseca
- Ana Carolina Alves M. de Moura
- Anne Pâmela Moreira
- Douglas Cardoso de Sousa
- Gleidson Tavares Lima - Desenvolvedor do livro em formato digital.
- Guilherme Guimarães da Silva
- Guilherme Henrique Alves de Lima
- José de Alsimir Gomes Júnior
- Isabel Carolina de Sousa Alves
- Isabel Rosa de Araujo
- Joseílson Silva Ribeiro
- Lusiane da Conceição Gomes Lima
- Marcos Vinicius Pereira Freire
- Marcus Alisson Araujo da Cunha Filho
- Maria Célia L. Rigonatto
- Mirelle Falcão Barreto
- Sammya Rodrigues dos Santos

- Sarah Lima Carneiro de Sousa
- Thatiane Sandielen Lima Soares

- **Flávia Viana Santa-Cecília**

- Farmacêutica Bioquímica, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor crônica
- E-mail: flascecilia@hotmail.com

- **Janetti Nogueira de Francischi**

- Professora Titular do Departamento de Farmacologia do ICB-UFMG
- Principal área de interesse: Farmacologia da Inflamação e da Dor
- E-mail: janettif@icb.ufmg.br

- **Jozi Godoy Figueiredo**

- Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: jozigodoy@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Doutora em Farmacologia, Pós doutoranda da FCFRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

  - Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília
  - Principal área de interesse: Dor e analgesia
  - E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

  - Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor neuropática
  - E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

  - Farmacêutico da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus-AM e Docente de Farmacologia e Patologia da Faculdade Metropolitana de Manaus-AM
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

  - Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia
  - Principal área de interesse: Inflamação e Dor Inflamatória
  - E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Renato Leonardo de Freitas**

- Biólogo, Pós-doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Neurobiologia da Dor e das Emoções
- E-mail: defreitas.rl@gmail.com

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor
- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

O boletim mensal é enviado com a complacência da legislação sobre o Correio Eletrônico, Seção 301, Parágrafo (a) (2) (c) Decreto S 1618, Título Terceiro, aprovado pelo 105º Congresso Base das Normativas Internacionais sobre o SPAM. Não pode, portanto, ser considerado SPAM, pois se o usuário deseja ser excluído de nossa lista, basta devolver o e-mail solicitando sua exclusão;

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capas e demais figuras

http://nucleocoracaomaterno.com.br/Programas/cca/

https://blogdasupleforma.wordpress.com/2015/07/01/ja-ouviu-falar-em-dislipidemias/

http://www.masmedicina.com/la-aspirina-podria-ofrecer-beneficios-contra-el-cancer-de-colon.html

http://www.dorvet.com.br/fisiopatologia-da-dor-mensuracao-e-tratamento

http://www.mundowalmart.com.br/esteira-eletrica-dicas-de-como-aumentar-a-performance-do-seu-exercicio-fisico/

Licensed under CC BY-SA 4.0

---

* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo